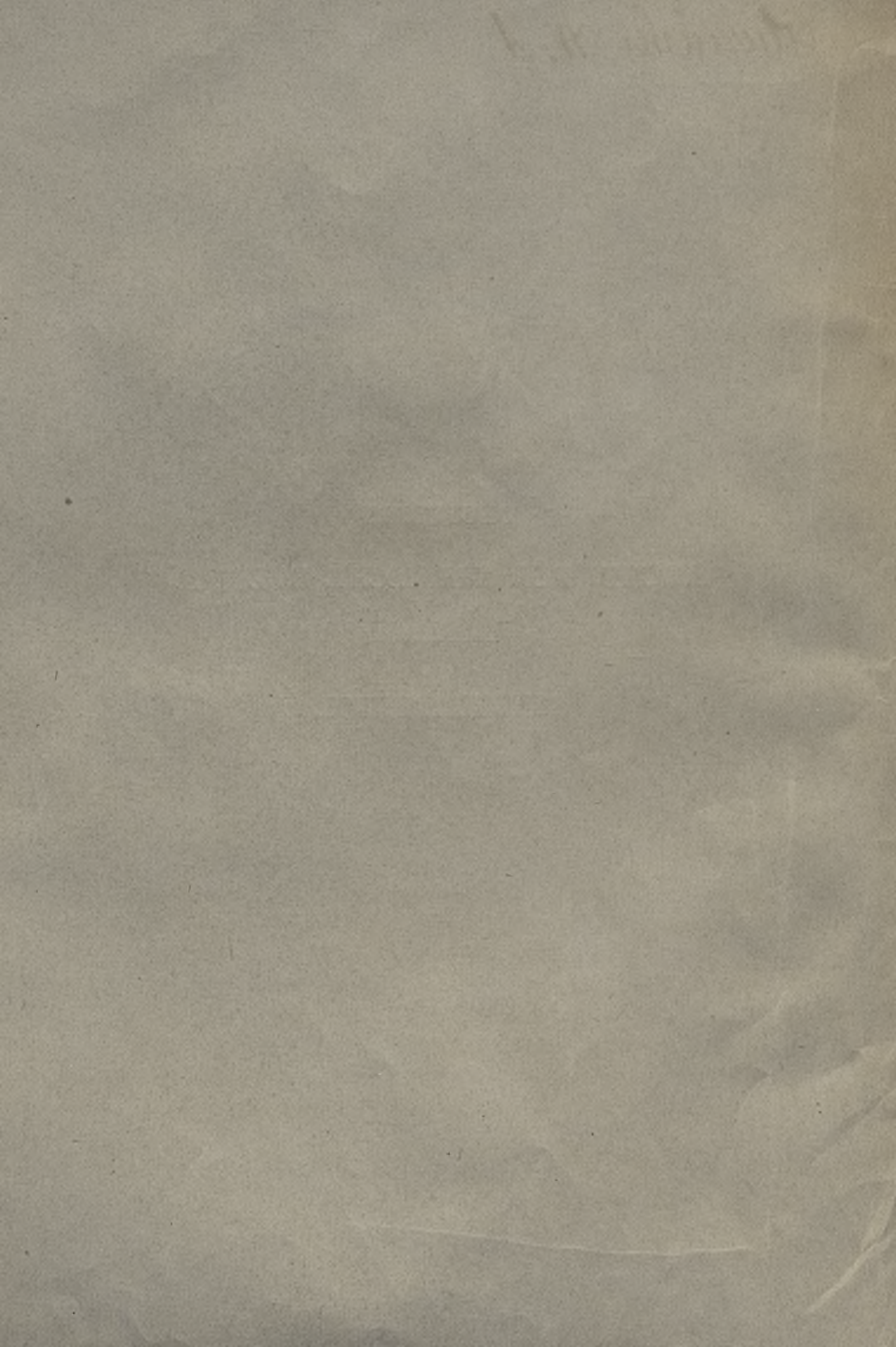
Gluziński W. A.

DEUTSCHES

ARCHIV FÜR KLINISCHE MEDICIN.

SONDERABDRUCK.





V.

Ueber die physiologische und klinische Wirkung des schwefelsauren Spartein (Sparteinum sulfuricum).

(Aus dem physiologischen Laboratorium des Prof. Cybulski und aus der medicinischen Klinik des Prof. Korczynski.)

Von

Dr. L. Anton Gluzinski,

Docent für interne Medicin an der Krakauer Universität.

In der Sitzung der Pariser Akademie der Wissenschaft vom 25. November 1885 lenkte G. Sée[1]) die Aufmerksamkeit auf ein neues Mittel bei Herzkrankheiten, d. i. auf das schwefelsaure Spartein (Sparteinum sulfuricum).

Durch seine Mittheilung wurde ich zur Anstellung von Versuchen an geeigneten Fällen der internen Klinik des Herrn Prof. Korczyński bewogen. Gleichzeitig unternahm ich in Anbetracht der noch wenig bekannten pharmakodynamischen Wirkung dieses Mittels eine Reihe von Experimenten an Thieren unter gütigem Rath und Beistand des Herrn Prof. Cybulski in dessen Anstalt. Ehe ich die erzielten Erfolge berichte, will ich die bis jetzt bekannten Thatsachen kurz zusammenstellen.

Aus der zur Familie der Papillionaceen gehörigen Pflanze Spartinum scoparium hat Stenhouse[2]) im Jahre 1851 zwei Körper erhalten: das flüssige Alkaloid Spartein und einen gelblichen krystallinischen Körper, Scoparin. Obige Untersuchungen wurden durch Gerhardt und später durch Mills[3]) im Jahre 1863 bestätigt und die Zusammensetzung des Sparteins ($C_{30}H_{26}N_2$) genau angegeben.

Nach der Zusammenstellung von Legris wurde die Pflanze bereits von Hippokrates gegen Ruhr angewendet. Dioskorides

1) Comptes rendus. Vol. CI. 1885. p. 1046.
2) Annalen der Chemie und Pharmacie. 1863.
3) Du sulfate de sparteine. Paris 1886.

und Plinius verordneten dieselbe als abführendes und harntreibendes Mittel. Cardau, Cullan, Pearson, Pereira empfahlen das Decoct aus Blüthe und Blättern gegen Hydropsien und Albuminurie. Christison und Bright gebrauchten täglich ein Infus aus 60 Grm. der Pflanze, welches das Harnquantum verdoppeln und das Eiweiss aus demselben zum Schwinden bringen sollte. Die Londoner Pharmakopöe empfahl die Pflanze als Abführmittel. In England wurde es als Infus gegen chronischen Rheumatismus, Arthritis, Leberschwellungen, chronische Hauterkrankungen u. s. w. gebraucht. Berelius verordnete ein Weininfus bei Icterus. Der Marschall de Saxe soll ihr seine Heilung von einem Hydrops verdankt haben. Sydenham betrachtete dieselbe als ein stark harntreibendes Mittel. In den Annalen der Stockholmer Akademie der Wissenschaft wird erwähnt, dass eine grosse Zahl schwedischer Soldaten durch das Pulver dieser Pflanze von Darmkatarrh geheilt wurde. Nach Spielmann soll der Samen heftiges Erbrechen verursachen. In Russland wurde das Mittel gegen die Wuthkrankheit benutzt.

Wissenschaftliche Untersuchungen wurden erst nach Entdeckung des Sparteins durch Stenhouse angestellt. Nach den spärlichen Versuchen Mitschell's und Schroff's unternahm Fick[1]) zuerst im Jahre 1873 eine Reihe äusserst gewissenhafter Untersuchungen, um zu erforschen, ob eine Analogie in der Wirkung des Sparteins und des Nicotins und Coniins, welche beiden letzteren bekanntlich ebenso wie das Spartein keinen Sauerstoff enthalten und zu den flüchtigen Alkaloiden gehören, besteht.

Die erzielten Resultate wurden von Fick selbst in folgende 5 Sätze gefasst:

„1. Das Spartein beeinträchtigt sowohl bei Fröschen, soweit sich dieses beurtheilen lässt, als auch bei Säugethieren die Gehirnthätigkeit und kann daher gewissermaassen als Narcoticum betrachtet werden; es ist aber diese Wirkung auf das Gehirn keine intensive, da selbst bei den höchsten Graden der Vergiftung kein völliges Schwinden des Bewusstseins beobachtet wird.

2. Das Spartein besitzt starke Giftwirkung auf das Rückenmark, dessen Reflexthätigkeit es namentlich in hohem Grade herabsetzt.

3. Das Spartein lähmt die motorischen Nerven, die nach Application einer grösseren Gabe des Giftes ihre elektrische Erregbarkeit völlig einbüssen.

4. Durch das Spartein wird in kurzer Zeit und nach verhält-

1) Archiv f. exper. Path. und Pharmak. Bd. I. S. 397.

nissmässig kleinen Gaben die elektrische Erregbarkeit des Vagus aufgehoben, so dass durch Reizung desselben kein hemmender Einfluss auf die Herzbewegungen mehr ausgeübt werden kann. In grösseren Gaben jedoch lähmt es die Hemmungscentra selbst, so dass weder durch Sinusreizung noch durch Muscarin ein diastolischer Herzstillstand hervorgerufen wird.

5. Bei der Sparteinvergiftung scheint der Tod bei Säugethieren durch eine Lähmung des Respirationscentrums bedingt zu sein und durch Anwendung der künstlichen Respiration lässt sich das Leben der vergifteten Thiere längere Zeit hindurch erhalten."

Auf Grund dieser Resultate constatirte Fick eine Analogie zu der Wirkung des Sparteins, Coniins und Nicotins.

Im Jahre 1880 constatirte Rymon[1]) in Vulpian's Laboratorium die Identität der Wirkung des Sparteins und dessen Salzes, des schwefelsauren Sparteins. Er bestätigt grösstentheils die Versuche Fick's, hebt jedoch im Gegensatz zu demselben hervor, dass die peripheren Nerven ihre Erregbarkeit beibehalten.

Mit der Wirkung des Sparteins auf den Circulationsapparat beschäftigten sich hauptsächlich im Jahre 1886 Laborde und Legris[2]), welche fanden, dass die beim Hunde vorwiegend unregelmässige Herzaction unter dem Einflusse des Sparteins rythmisch wurde, dass die Contraction des Herzens an Stärke zu-, der Zahl derselben jedoch abnahm. An Fröschen trat diese Erscheinung noch deutlicher hervor. Auf dieser Beobachtung fussend, behaupten sie, dass das Spartein vorwiegend auf die Function des Herzens Einfluss übt, indem es die Stärke und Dauer der einzelnen Contractionen steigert.

Auf Grund dieser Resultate begann G. Sée seine klinischen Untersuchungen, deren oben Erwähnung geschah.

In meiner Arbeit war ich hauptsächlich bemüht, von der klinischen Beobachtung ausgehend, das Verhalten des Circulationsapparates unter dem Einflusse des Sparteins[3]) kennen zu lernen und stellte nach dieser Richtung Versuche an Fröschen und Hunden an.

I. Versuche an Fröschen.

Als Ausgangspunkt des ganzen Verfahrens diente mir folgender Versuch:

---

1) Citirt bei Legris.

2) Archives de Physiologie. 1886. p. 346.

3) Zu Versuchen bediente ich mich des schwefelsauren Sparteins. Das Präparat stammte aus Merck's Fabrik in Darmstadt.

Versuch. Frosch auf dem Rücken liegend, gefesselt, Blosslegung des Herzens in gewöhnlicher Weise, die Zahl der Herzcontractionen wurde vor und nach directer Application von 0,001 Sp. sulf. auf den Herzmuskel gezählt.

Das Resultat war folgendes:

Um 14 Herzschläge zu erlangen, benöthigte man nach drei unmittelbar nacheinander angestellten Berechnungen 15 Secunden. Später wurden 0,001 Grm. Spart. sulf. auf den blossgelegten Herzmuskel applicirt, wobei ich mich überzeugte, dass man, um 14 Herzschläge nach

2— 4— 5— 6— 7— 8—10—16—22—27—29—31—35 Minuten zu erhalten,
17—20—23—30—35—39—36—32—37—27—28—31—31 Secunden benöthigte.

Nach directer Anwendung des Sparteins auf das blossgelegte Herz sank die Zahl der Schläge. Im ersten Stadium war die Herzaction eine energischere, im zweiten ward jedoch die Systole schwächer, da das Herz sich nicht vollständig seines Blutes entledigte und die Diastole überwog.

Um die Function des Herzens genauer kennen zu lernen, zeichnete ich seine Bewegungen mittelst eines der Pinçe cardiaque Marey's nachgebildeten Apparates, nachdem ich das Spartein

a) direct auf den blossgelegten Herzmuskel,
b) in den lymphatischen Sack oder eine Vene applicirt hatte.

A. Verhalten des Herzens nach directer Application des Sparteins auf den blossgelegten Herzmuskel.

Selbst nach Application von nur 0,0005 Grm. auf das Herz tritt eine deutliche Verlangsamung um die Hälfte oder drei Viertel der ursprünglichen Zahl der Schläge ein. Dieser Effect schwindet nach Verlauf einer Stunde, die Zahl der Herzschläge steigt successive, kehrt aber erst nach einigen Stunden zur ursprünglichen Zahl zurück. Während des Schwindens der Wirkung kehrt auf erneuerte Application des Mittels abermals Verlangsamung der Herzschläge wieder. Diese anfangs unbedeutende Retardation ist in erster Linie eine Folge der verlängerten Systole, welche stärker wird, in zweiter Linie von verlängerter Diastole. In der Diastole erfolgt niemals Stillstand des Herzens. Die zu Anfang des Versuches trotz entsprechender Aufstellung des Apparates von der Systole der Vorhöfe stammende, entweder gar nicht oder nur schwach markirte Curve tritt unter dem Einflusse des Sparteins im Laufe des Versuches immer deutlicher hervor. Neben der Verlangsamung macht sich eine grössere Höhe der einzelnen cardiographischen Wellen um 5—6 Mm. bemerkbar, welche mit der Verlangsamung gleichmässig anstieg. Nach einer

gewissen Zeit werden die Wellen wieder, trotz anhaltender Verlangsamung, niedriger, oft sogar niedriger als ursprünglich; ein Zusatz von Spartein kann sie jedoch wieder auf einen Augenblick heben.

Als Beispiel kann folgendes Protokoll dienen:

Zeitdauer von der Darreichung des Sparteins an in Min. und Sec.	Zahl der Herzschläge in 20 Sec.	Höhe der cardiograph. Welle in Millimetern	Anmerkung
—	11 1/3	7	Vorhofswelle kaum markirt.
—	11 1/3	8	—
—	—	—	Auf das Herz 0,0005 Spart. applicirt.
40″	11 1/2	—	Vorhofswelle deutlich, Systole länger.
1′40″	9	—	—
4′	—	—	Auf das Herz 0,001 applicirt.
4′30″	6	10	Systole und Diastole länger, erstere überwiegt.
5′30″	5 1/4	10	Diastole überwiegt, leichte Arrythmie.
12′	4 1/2	11	Vorhofswelle stark markirt. Dauer der Systole dieselbe. Diastole nach noch länger. Arrythmie anhaltend, nach 2—3 gleichen Wellen folgt eine Welle mit längerer Diastole.
21′	4 1/3	8	Vorhofswelle schwach markirt.
26′	4 1/3	6 1/2	Vorhofswelle nicht mehr vorhanden.
42′	4 1/3	6 1/2	—
55′	4 1/3	4	—

B. Verhalten des Herzens nach Application des Sparteins in eine Vene oder Lymphsack.

Nach Injection von schwefelsaurem Spartein in eine Vene oder Lymphsack tritt ebenfalls ein Sinken der Zahl der Herzschläge stärker im ersteren Falle, als im letzteren ein, keineswegs aber so stark wie nach Application des Mittels direct auf das Herz. Die Retardation zeigt dasselbe Verhalten wie nach Anwendung des Sparteins auf den blossgelegten Herzmuskel.

Ein deutlicher Unterschied macht sich jedoch in Bezug auf die Höhe der cardiographischen Wellen bemerkbar, welche nach Injection in eine Vene oder Lymphsack unbedeutend ansteigt, um dann stetig zu sinken. Ein Zusatz von Spartein direct auf das Herz bewirkt zwar eine energischere Verlangsamung der Herzcontractionen, bringt aber die Wellenhöhe fast gar nicht zum Steigen, wie dies der Fall ist nach unmittelbarer Application des Sparteins von Haus aus auf das Herz.

Als Beleg für diese Beobachtung diene folgendes Protokoll:

Zeitdauer von der Darreichung des Sparteins an in Min. und Sec.	Zahl der Herzschläge in 20 Sec.	Höhe der cardiograph. Welle in Millimetern	Anmerkung
—	11	9	—
—	9	11½	—
—	—	—	Intravenöse Injection von 0,003 Spart.
40″	8	11	Systole gleich, Diastole länger.
2′	6	11½	—
5′40″	5	10½	Diastole bedeutend länger.
7′	6½	11	—
11′	6½	11	—
14′	7	11	—
16′	—	—	Injection von 0,003 Spartein.
16′40″	6	12	—
19′	4	12	—
21′	3½	11½	—
24′	3½	11½	—
27′	4½	11½	—
30′	4½	11½	—
37′	5	10	—
44′	6½	10	—
49′	7	10	—
50′	—	—	Injection von 0,003 Spartein.
52′	6½	8	—
54′	6	9	Vorhofswelle bemerkbar.
56′	6	9	—
59′	—	—	Injection von 0,003 Spartein.
60′	6½	9	—
65′	6½	9	—
67′	7	9	—
70′	6½	9	—
73′	6½	9	—
88′	8	8	—
91′	8	8	—

In einzelnen Fällen ist, ohne Rücksicht auf die Art der Anwendung, eine deutliche Arrythmie am cardiographischen Bilde zu constatiren. Dieses Moment hebe ich namentlich in Bezug auf die Angaben von Laborde und Legris (l. c.) hervor, welche an Hunden, bei welchen die Herzaction gewöhnlich eine unregelmässige zu sein pflegt, nach Application von Spartein eine Regelung des Rythmus beobachtet haben. Ueber meine Experimente an Hunden werde ich weiter unten berichten. Die Arrythmie bezieht sich entweder auf beide Phasen der Herzaction (Systole und Diastole) oder nur auf die Systole des Vorhofs. Dieselbe tritt gewöhnlich erst nach längerer Einwirkung von Spartein ein und beinahe ohne Rücksicht auf die Grösse der benutzten Dose, da ich dieselbe sogar nach Versuchen mit nur 0,005 Grm. schwefelsauren Sparteins beobachtet habe.

Um nun zu erfahren, wo eigentlich die Ursache der Retardation des Rythmus nach Anwendung von Spartein gelegen war, habe ich

meine Aufmerksamkeit zuerst den Nervi vagi zugelenkt. Das positive Resultat sowohl bei intactem als auch bei durchschnittenem Vagus liess einen Einfluss der Vaguscentren im verlängerten Mark ausschliessen. Zum Beweis dessen diene auch der Versuch, in welchem das Spartein bei einem Frosch nach Zerstörung des Gehirns und Rückenmarks ebenfalls eine Verlangsamung der Herzaction herbeiführte, sowie das beigeschlossene Protokoll über das Experiment, welches beweist, dass das Spartein denselben Einfluss auf das exstirpirte und auf einer Glasplatte liegende Herz geübt hat.

Versuch. Das exstirpirte und auf eine Glasplatte gelegte Froschherz schlug nach zwei unmittelbar nach einander angestellten Berechnungen 11 mal in 10 Secunden. Es wurde auf dasselbe 0,001 Grm. Spart. sulf. applicirt.

Nach Ablauf von

1—3—4—5—8—9—10—12—14 —15 —17—20 —22 —25 Minuten

schlug dasselbe in 10 Secunden

9—7—5—4—4—4— 4— 3—$2\frac{3}{4}$—$2\frac{3}{4}$— 3—$3\frac{1}{4}$—$3\frac{1}{4}$— $3\frac{1}{2}$ mal.

Der Grund für die Retardation ist also **im Herzen selbst zu suchen.** Ich habe **die Hemmungscentren** des Herzens selbst nach dieser Richtung hin untersucht. Ich musste aber dieselben als Ursache der Sparteinwirkung ebenfalls ausschliessen, nachdem ich mich ebenso wie Fick überzeugt hatte, dass nach Darreichung von Spartein durch Reizung der peripheren Vagusenden und der im Sinus venosus gelegenen Centren mittelst elektrischen Stromes ein Stillstand des Herzens nicht herbeigeführt werden konnte. **Das Spartein muss daher,** wie dies schon Fick hervorgehoben hat, **sogar lähmend auf die Hemmungscentren einwirken.** Davon konnte ich mich in folgenden Versuchen überzeugen.

Versuch. Herz blossgelegt. Muscarin dargereicht, dadurch Retardation, bezw. Herzstillstand erzielt. Dargereichtes Spartein hat diesen Stillstand behoben.

Nach Ablauf von	Zahl der Herzschläge in 1′
—	80
—	76
Auf das Herz wurden 0,002 Muscarin applicirt.	
30″	5
1′	4
Auf das Herz wurde 0,001 Spartein applicirt.	
1′	21
2′45″	27
8′	30
Auf das Herz wurden 0,003 Muscarin applicirt.	
10′	30

Versuch. Das Herz wurde blossgelegt, darauf Spartein applicirt und Retardation des Pulses erzielt. Diese Retardation ist durch Atropin nicht mehr zu beheben.

Nach Ablauf von	Zahl der Herzschläge in 1′
—	76
—	76
Auf das Herz wurde 0,001 Spartein applicirt.	
1′	60
2′30″	44
3′30″	36
5′	32
7′	32
9′	28
11′	24
13′	24
15′	24
Auf das Herz wurde 0,001 Atropin applicirt.	
17′	24
19′	24
25′	24

Das Fortdauern der durch Spartein bedingten Retardation nach Zufuhr von Atropin, sowie die Aufhebung des Hemmungseinflusses des Muscarins durch das Spartein zusammen mit den früher citirten Facten sprechen genügend für die Annahme, d a s s d a s S p a r t e i n a u f d i e H e m m u n g s c e n t r e n d e s H e r z e n s s e l b s t l ä h m e n d e i n w i r k t und daher die letzteren nicht Ursache der Retardation sein können. Ich muss noch erwähnen, dass ich gleichzeitig Versuche mit Spartein und Atropin nach zuvor erfolgter Hemmung der Herzaction durch Muscarin anstellte und mich überzeugte, dass das in seiner Contraction durch Muscarin beeinträchtigte Herz nach Darreichung von Spartein seinen früheren Rythmus nicht wieder erlangt, wie dies beim Atropin der Fall ist; die Contractionen gingen in langsamerem Tempo der Wirkung des Sparteins entsprechend vor sich, woran das später dargereichte Atropin nichts mehr zu ändern vermochte. F i c k behauptet zwar, das Spartein eine schwächere Wirkung übe als Atropin. Diese Deutung scheint mir jedoch nicht richtig zu sein, da durch Atropin die Retardation behoben werden müsste, wenn dieselbe eine Folge der nicht selbständigen Beseitigung der Muscarinwirkung durch Spartein wäre, was eben nicht der Fall ist. Man wird im Gegentheil zu der Annahme gezwungen, dass das Spartein, indem es die Wirkung des Muscarins durch Lähmung der Hemmungscentren des Herzens aufhebt, gleichzeitig andere Theile des Herzens beeinflussend Retardation des Herzrythmus hervorbringt.

Nachdem nun der Einfluss auf die Hemmungscentren ausgeschlossen und übereinstimmend mit Fick der Beweis geliefert worden war, dass dieselben sogar gelähmt wurden, musste als Ursache der Retardation der Herzaction durch Spartein entweder

a) eine Lähmung der excitomotorischen Centren oder

b) der Einfluss des Spartein auf den Herzmuskel selbst angenommen werden.

Ich trachtete dieser Frage auf indirectem Wege beizukommen. Nach dieser Richtung bot mir die Untersuchung der Sparteinwirkung auf den Gesammtorganismus einen wichtigen Fingerzeig. Als Ausgangspunkt diente mir das Verhalten der Frösche nach verschiedenen Dosen von Spartein. Zu dem Behufe injicirte ich 6 gleich grossen Fröschen verschiedene Dosen subcutan

A	0,001 Grm.	D	0,010 Grm.
B	0,003 "	E	0,015 "
C	0,005 "	F	0,020 "

Nach 15 Minuten springt der Frosch A munter umher, B macht ungeschickte Bewegungsversuche, bei C und D machen sich die Bewegungsversuche durch Zuckungen einzelner Muskelgruppen bemerkbar, grösstentheils beharren sie ebenso wie E und F unbeweglich in der ihnen angegebenen Lage. E und F reagiren auf keinen Reiz. Die Athembewegungen sind bei C, D, E und F kaum bemerkbar, das Herz bei F blossgelegt zeigt eine Verringerung der Zahl der Contractionen, hauptsächlich eine Verlängerung der Diastole. — Nach 24 Stunden lebt F nicht mehr; bei A, B, C nichts Abnormes nachweisbar, D macht ungeschickte und äusserst schwerfällige Bewegungen, E liegt ganz unbeweglich, reagirt nicht auf Berührung der Pfote, Athembewegung und Herzschlag deutlich bemerkbar.

Nach 48 Stunden sind A, B, C ganz gesund, D springt schwerfällig herum, E rührt sich kaum.

Das wichtigste Resultat bestand darin, dass sich die Allgemeinwirkung des Sparteins durch Schwächung des Bewegungsapparates bei erhaltenem Bewusstsein manifestirte. Die Bewegungsversuche dauerten lange, die Bewegungen selbst wurden mit langsam sinkender Kraft ausgeführt, wurden immer ungeschickter und machten sich endlich blos durch Zuckungen der Muskeln kenntlich; zum Schlusse cessirten sie vollends. Dieses Symptom überdauert auch alle anderen — es war noch nach 48 Stunden zu constatiren. Dieser Umstand bewog mich, den Bewegungsapparat genauer zu untersuchen und namentlich das Verhalten der Erregbarkeit der Muskeln, der peripheren motorischen Nerven und Reflexe kennen zu lernen.

C. Verhalten der Erregbarkeit der Muskeln und peripheren motorischen Nerven.

Um die Erregbarkeit der Muskeln kennen zu lernen, verband ich den subcutan isolirten Wademuskel eines aufgespannten Frosches mit dem graphischen Apparate, um die Contraction des Muskels allein zu notiren, während die Dauer der Reizung durch das elektrische Signal Deprez's angegeben wurde. Darauf reizte ich mittelst einzelner Inductionsschläge (beim Oeffnen) entweder den Muskel selbst oder den Nerven vor und nach Darreichung von Spartein, welches entweder in eine Vene oder lymphatischen Sack injicirt, oder auf den blossgelegten Muskel direct applicirt wurde.

Ich führe hier ein Protokoll an, welches ich nach Berechnung des graphischen Bildes erhalten habe.

Versuch. Es wurde der Muskel allein gereizt.

Zeitdauer seit der Injection in Min.	Dauer der latenten Reizung in Sec.	Wellenhöhe der Contraction in Mm.	Entfernung der Rollen in Cm.
—	6/680	22	34
—	5/680	17	34
—	6/680	17	34
Subcutane Injection von 0,005 Grm. Spart. sulf.			
1	7/680	22	34
5	7/680	20	34
10	9/680	19	34
20	10/680	6	34

Die in dieser Richtung ausgeführten Versuche haben mir bewiesen, dass der Muskel unter dem Einflusse des Sparteins allmählich an Erregbarkeit verliert, da man immer stärkerer Ströme benöthigt, um eine der ursprünglichen gleich starke Contraction hervorzurufen, während die Dauer der latenten Reizung immer wächst. Die anfangs sogar etwas energischere Contraction des Muskels wird immer schwächer und langsamer, da die aufgezeichnete Welle an Höhe ab-, an Länge zunimmt. Seine Contractilität bewahrt jedoch der Muskel trotz herabgesetzter Erregbarkeit, da man nach Anwendung eines stärkeren Stromes eine ebenso starke Contraction erzielen kann; kurz, es sind die Symptome einer Ermüdung des Muskels (in unseren Experimenten konnte jedoch von Ermüdung nicht die Rede sein, da wir nur eine geringe Zahl von Contractionen hervorgerufen hatten).

Das soeben beschriebene Verhalten des Muskels tritt ein ohne Rücksicht darauf, ob man das Spartein in den allgemeinen Kreislauf einbringt, oder direct auf den entblössten Muskel applicirt, sowohl

nach Reizung des Nerven wie des Muskels selbst. Wir sind daher zu der Annahme berechtigt, dass das Resultat die Folge des directen Einflusses des Sparteins auf den Muskel ist; dass der Nerv diese Herabsetzung der Erregbarkeit nicht vermittelt, davon habe ich mich durch Untersuchung der Erregbarkeit des in Sparteinlösung eingetauchten Nerven überzeugt. Die Versuche wurden folgender Art angestellt.

Nachdem ich den Ischiadicus am Froschschenkel freipräparirt hatte, enucleirte ich nach Unterbindung der Gefässe den ganzen Schenkel derart, dass derselbe nur durch den Nerven allein mit dem Rumpfe im Zusammenhang blieb. Nachdem ich zuvor die Erregbarkeit des Nerven durch Untersuchung mit dem elektrischen Strome festgestellt hatte, tauchte ich den Nerv in 5proc. Lösung von schwefelsaurem Spartein durch 5—10 Minuten. Bei derselben Stromstärke blieb die Grösse der Contraction vor und nach der Eintauchung des Nerven constant. Zum Vergleich wurden auf dieselbe Art Versuche mit 5proc. Morphiumlösung angestellt, welche ein vollständiges Schwinden der Erregbarkeit nach 5 Minuten ergaben. Der motorische Nerv erleidet daher unter dem Einflusse des Spartein keine eingreifenden Veränderungen und das beobachtete Sinken der Erregbarkeit sowohl bei Reizung des Nerven als des Muskels kann nur in Veränderungen des Muskels selbst seinen Grund haben. Fick[1]) behauptet zwar, dass die motorischen Nerven ihre Erregbarkeit verlieren.

Er sagt: „In der That bewirkten schon Gaben von 2—4 Mgrm. Spartein nach Verlauf von 15—20 Minuten eine deutliche Abschwächung der elektrischen Erregbarkeit des Nervus ischiadicus, während Gaben von 8—10 Mgrm. in der gleichen Zeit letztere so bedeutend herabsetzten, dass bei Reizung des Nerven nur sehr starke Ströme einzelne schwache Contractionen des zugehörigen Muskels zu Wege bringen konnten und schliesslich auch diese völlig wirkungslos bleiben."

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Beschreibung der Erscheinung eine vollständig getreue ist, nur dass deren Grund nicht im Sinken der Erregbarkeit der Nerven, sondern der Muskeln gelegen ist, welche Fick gar nicht untersucht hat.

Für die Richtigkeit meiner Anschauung spricht auch das Resultat der Untersuchungen über das Verhalten der Rückenmarksreflexe unter dem Einfluss des Spartein.

---

1) l. c. S. 403.

D. Einfluss auf das Rückenmark.

Zur Erforschung der Reflexe bediente ich mich des Verfahrens von Türck. Nachdem der Frosch in zweckentsprechender Weise aufgehängt und das verlängerte Mark durchtrennt war, stellte ich unter die frei herabhängenden Füsse ein mit Schwefelsäure gefülltes Gefäss und berechnete die Zahl der Secunden vom Augenblicke des Eintauchens der Füsse bis zum Auslösen des Reflexes.

Nachdem ich das einige Male versucht und jedesmal die Füsse mit gewöhnlichem Wasser gereinigt hatte, injicirte ich schwefelsaures Spartein und experimentirte weiter auf dieselbe Art. Hierbei überzeugte ich mich, ebenso wie Fick, dass die Reflexe nach einer kurzen Steigerung vollständig schwinden, und zwar um so rascher, je grösser die Dosis war. Um mich zu überzeugen, inwiefern durch die peripheren Theile (Muskeln und Nerven) dieser Schwund der Reflexe vermittelt wird, beschloss ich, einen Fuss von dem unmittelbaren Einfluss des Sparteins auszuschliessen und dann dessen Reflexe mit jenen des zweiten, intacten Fusses zu vergleichen. Hierbei bediente ich mich des folgenden Verfahrens. Nach Freipräparirung des N. ischiadicus und Unterbindung der Gefässe durchtrennte ich den ganzen Schenkel derart, dass der Fuss nur am Nerven hing; der zweite Fuss blieb intact. Der so präparirte Frosch wurde aufgehängt und die Reflexe auf die zuvor beschriebene Art vor und nach Darreichung des Sparteins untersucht. Bald stellte sich in dem nicht durchtrennten Fusse ein Sinken der Reflexe ein, was bei dem anderen Fusse nicht der Fall war. Erst bei der Fortdauer der Sparteinwirkung cessirten die Reflexe gleichmässig in beiden Füssen.

Dies beweist, dass die Beeinträchtigung der Reflexe auf dem gesunden Fusse peripheren Ursprungs und zwar in Berücksichtigung unserer Erfahrungen über das Verhalten der Muskel in verminderter Erregbarkeit derselben ihren Grund haben müsse. Erst in den späteren Stadien wirkt das Spartein lähmend auf das Rückenmark.

Auf der bekannten Thatsache fussend, dass Reizung der oberen Theile des Rückenmarks Beschleunigung der Herzaction hervorrufen kann, untersuchte ich auch nach der Richtung in folgender Weise den Einfluss des Sparteins. Spitze mit du Bois-Reymond's Schlitten verbundene Elektroden wurden einem aufgespannten Frosche in den oberen Theil des Rückenmarks eingestochen. Die Herzbewegungen wurden cardiographisch ohne und nach Reizung, vor und nach der subcutanen Injection von Spartein aufgezeichnet. Hieraus folgte, dass die Erregbarkeit des Accelerationsmechanismus des

Herzens unter dem Einflusse des Sparteins analog der Muskelerregbarkeit successive sinkt; man muss nämlich immer stärkere Ströme anwenden, um eine gleiche Beschleunigung der Herztöne zu erzielen, bis schliesslich auch starke Ströme ohne Einfluss bleiben.

Wenn wir uns nun kurz fassen, ersehen wir, dass das Spartein in erster Linie auf die Muskeln selbst einwirkt und deren Erregbarkeit herabsetzt, in zweiter Linie die Nervencentren lähmt. Das Verhalten der Nn. vagi werde ich weiter unten besprechen.

Kehren wir nun wieder zu den Veränderungen im Herzen, bezw. zur Erklärung der Retardation der Herzaction unter dem Einflusse des Sparteins zurück. Schon zuvor wurde hervorgehoben, dass in Anbetracht der erwiesenen Thatsachen (Verlangsamung des Herzrythmus sogar nach Zerstörung des Gehirns und Rückenmarks, sowohl bei intactem wie auch durchschnittenem Vagus, und erwiesene Lähmung der Hemmungscentren des Herzens) die erwähnte Ursache entweder

1. in der Lähmung der excitomotorischen Centren oder
2. im Herzmuskel selbst

zu suchen ist. Da zuvor das Sinken der Muskelerregbarkeit im Allgemeinen nach Spartein erwiesen wurde, bin ich geneigt, anzunehmen, *dass die Verlangsamung des Herzrythmus ebenfalls in verringerter Erregbarkeit des Herzmuskels zu suchen ist.* Hierdurch wird die stärkere Wirkung des Sparteins bei directer Application auf den Herzmuskel als nach Injection in eine Vene oder Lymphsack, sowie die gewöhnlich protrahirte Herzdiastole erklärlich; denn der in seiner Erregbarkeit geschwächte Muskel benöthigt einer stärkeren Accumulation von Reizen, um in den Activstand, d. h. die Systole, überzugehen, weshalb auch die Erregbarkeit des die Herzaction beschleunigenden Apparates sinkt und immer stärkere Erreger erheischt, nicht etwa deshalb, dass die Nn. accelerantes ihrer Erregbarkeit verlustig würden, sondern es wird dies der Muskel selbst. Auch die Systole, welche nicht im Stande ist, das ganze Blutquantum auszutreiben (das Herz ist nämlich während der Systole nicht blass), beweist, dass der Herzmuskel geschwächt ist.

II. Experimente an Hunden.

In gar mancher Beziehung wird das soeben entworfene Bild vervollständigt und geklärt durch die Resultate, zu welchen ich bei Prüfung des Einflusses des Sparteins auf Hunde, namentlich auf

deren Circulationsapparat gelangt war. Ich muss jedoch erwähnen, dass der Einfluss auf die Circulation bei Hunden, wiewohl bemerkbar, jedenfalls jedoch nicht viel weniger deutlich hervortrat, als bei Fröschen.

Aus der ansehnlichen Reihe von Experimenten will ich zuerst das erste anführen, welches an einem 4060 Grm. schweren, nicht curarisirten Hunde ausgeführt wurde, an welchem ich zuvor die Tracheotomie ausgeführt hatte, um eventuell die künstliche Athmung einleiten zu können. Die Nn. vagi wurden blossgelegt, der Blutdruck in der Carotis gemessen und das schwefelsaure Spartein in die Vena jugularis injicirt. Das Protokoll über dieses Experiment führe ich gleich hier an.

	Zahl der Herzschläge in 20 Sec.	Höhe des Blutdrucks	
	$19\frac{1}{4}$	153,2	
	20	153,2	
6 h 19 m.	Injection von 0,005 Grm. Spart. sulf.		
	$14\frac{1}{2}$	140	
	14	146,6	
	29	173,2	Der Hund unruhig.
6 h 37 m.	$14\frac{1}{2}$	160	
	14	166,6	
	$14\frac{1}{2}$	166,6	
	17	186,6	Der Hund unruhig.
	16	166,6	
7 h 5 m.	Injection von 0,005 Grm. Spart. sulf.		
	$18\frac{1}{2}$	160	
	20	153,2	
	23	160	
	$21\frac{1}{2}$	173,2	
	$18\frac{3}{4}$	173,2	
7 h 25 m.	Injection von 0,04 Spart. sulf.		
	$15\frac{1}{2}$	160	
	18	166,6	
	$15\frac{1}{2}$	166,6	
	18	180	Der Hund unruhig.
7 h 32 m.	Durchtrennung des linken Vagus. Durch Reizung des peripheren Endes mittelst starken elektrischen Stromes wird Retardation, aber nicht Stillstand hervorgerufen.		
	18	206,6	
	22	160	
7 h 47 m.	Injection von 0,04 Spart. sulf.		
	17	160	
7 h 54 m.	Durchtrennung des rechten Vagus bleibt ohne Einfluss auf die Herzaction.		
	$21\frac{1}{2}$	120	Künstliche Athmung.
	$21\frac{1}{2}$	160	Ohne künstliche Athmung.
8 h — m.	Injection von 0,04 Spart. sulf.		

Zahl der Herzschläge in 20 Sec.	Höhe des Blutdrucks	
17 1/2	100	Künstliche Athmung.
16 1/2	146	Ohne künstliche Athmung.
17 1/2	106,6	Künstliche Athmung.
19	106,6	= =
Injection von 0,04 Spart. sulf.		
13 1/2	73,2	= =
13	80	= =
15	153,2	Ohne künstliche Athmung.
15 1/2	166,6	= = =
Injection von 0,04 Spart. sulf.		
12 1/4	206	= = =
14	153,2	Künstliche Athmung.
13 1/2	173,2	Ohne künstliche Athmung.
Injection von 0,04 Spart. sulf.		
13	146,6	Künstliche Athmung.
13	140	= =
Injection von 0,04 Spart. sulf.		
13 1/2	173,2	Künstliche Athmung.
14 1/2	160	= =
Injection von 0,04 Spart. sulf.		
13 1/4	173,2	= =
13 1/4	200	Ohne künstliche Athmung.
15 1/2	186,6	Künstliche Athmung.
13 1/2	140	
Injection von 0,04 Spart. sulf.		
13	140	= =
13 1/2	146,6	= =
13	140	= =
Injection von 0,04 Spart. sulf.		
14	200	Ohne künstliche Athmung.
12 1/2	133	Künstliche Athmung.
12 1/2	133,2	= =
6	140	Ohne künstliche Athmung.
8 1/4	80	Künstliche Athmung.
5	60	= =

Der Hund verendete nach 3 Stunden und 20 Minuten seit Beginn des Experimentes.

Ein genauer Ueberblick dieses und ähnlicher Experimente belehrt uns, dass nach kleinen Dosen bald nach der Application eine Verlangsamung der Herzaction und ein leichtes Steigen des Blutdrucks eintritt, die Pulsation viel stärker wird (1. Phase der Wirkung).

Unter dem Einfluss weiterer Dosen tritt die ursprüngliche Verlangsamung weniger deutlich hervor, manchmal ist sogar eine Acceleration zu constatiren. Die Pulsation wird wieder schwächer und der Blutdruck bleibt entweder constant, oder steigt sogar noch.

Durchschneidung der Nn. vagi bleibt in diesem Stadium ohne Einfluss auf die Zahl der Herzschläge (2. Phase der Wirkung).

Dann erfolgt eine bedeutende Retardation oft deutlicher als in der 1. Phase, der Blutdruck sinkt langsam.[1]) In diesem Stadium wird die Pulsation in der That regelmässig, ähnlich wie dies Laborde beschrieben hat (3. Phase der Wirkung).

Das erste Stadium ist nur bei sehr kleinen Dosen wahrnehmbar, bei grösseren Dosen geht es unbemerkt vorüber.

Um mich zu überzeugen, welche Veränderungen unterdessen an den Nn. vagi eintreten, stellte ich einige den vorigen ähnliche Versuche an Hunden an, welchen ich den rechten Vagus durchschnitt und hierauf das periphere Ende mit dem schwächste Retardationen hervorrufenden inducirten Strome reizte. Hierauf prüfte ich, wie gross die Stärke des Stromes sein müsse, um nach Darreichung von Spartein dieselbe Retardation zu erzielen.

Aus ähnlichen Versuchen hat sich ergeben, dass die Nn. vagi nach kleinen Dosen empfindlicher gegen Reize werden und ihre Erregbarkeit steigt, nach grösseren Dosen sinkt dieselbe allmählich, bis sie schliesslich ganz verloren geht.

Nach Darreichung grösserer Dosen kommt die erste Phase, d. i. Verlangsamung und Verstärkung der Herzaction bei gesteigerter Erregbarkeit der Nn. vagi, gar nicht zum Ausdruck, und wir bemerken blos die 2. und 3. Phase mit deren Merkmalen in Bezug auf Pulsation, Blutdruck und Verhalten der Nn. vagi, welche gleich von Haus aus ihre Erregbarkeit verlieren.

Beim Vergleich der Sparteinwirkung an Fröschen und Hunden ergiebt sich in Bezug auf den Kreislauf eine deutliche Analogie; der Unterschied ist nur ein quantitativer, da die Wirkung bei Fröschen eine viel deutlichere ist, als bei Säugethieren.

Die erste Phase war bei Fröschen nicht bemerkbar, da bei denselben die Nn. vagi nicht in Thätigkeit waren und vielleicht auch die beigebrachte Dose (0,001) zu hoch gegriffen war. Das deutliche Hervortreten dieser Phase bei Säugethieren und die retardirte und gesteigerte Herzaction werden genügend durch die erhöhte Erregbarkeit der Nn. vagi erklärt. Für die in den späteren Phasen eintretende Retardation

---

1) Da in diesem Stadium gewöhnlich bereits Asphyxie und CO_2-Vergiftung eintritt, so unterliegt der Blutdruck grösseren Schwankungen. Er steigt bedeutend beim Aussetzen der künstlichen Respiration und sinkt wieder nach Einleitung derselben, so dass das constatirte Ansteigen desselben beim Ausbleiben der künstlichen Respiration nicht auf Rechnung des Sparteins zu setzen ist.

muss jedoch in Anbetracht des stetigen Sinkens der Erregbarkeit der Nn. vagi der Grund wo anders gesucht werden.

Auf Grund der an Fröschen nach dieser Richtung angestellten Versuche bin ich geneigt auch bei Säugethieren diese Erscheinung durch Einfluss des Sparteins auf den Herzmuskel zu erklären. Diese Wirkung, welche vielleicht zugleich mit der Beeinflussung der Nn. vagi beginnt, verursacht, dass die Bewegungen des Herzens im 2. nnd 3. Stadium trotz herabgesetzter Erregbarkeit der Nn. vagi, eine hier und da auftretende Acceleration in der 2. Phase ausgenommen, constant langsamer werden, besonders im 3. Stadium. Die Steigerung des Blutdrucks im 2. und dessen Sinken im 3. Stadium würde beweisen, dass der Muskel zuerst energischer wird, später jedoch (3. Phase) an Erregbarkeit und Energie abnimmt, ähnlich wie wir dies bei Fröschen gefunden haben, als wir im Allgemeinen über das Verhalten der Muskeln unter dem Einfluss des Sparteins berichteten.

In Bezug auf toxische Dosen bei Hunden überzeugen wir uns ähnlich wie an Fröschen, dass das erste und deutlichste Symptom die Beeinträchtigung der motorischen Sphäre bildet. Die Bewegungen des Hundes werden zuerst ungeschickt, später aber bei erhaltenem Bewusstsein fast unmöglich. Der Hund versucht Bewegungen auszuführen.

Den Grund für die in späterem Stadium auftretende Asphyxie sind wir ebenfalls geneigt zum grossen Theil in einer Lähmung der Athmungsmuskeln zu suchen, wofür der Umstand sprechen würde, dass die Einleitung der künstlichen Respiration die Asphyxie zu beseitigen und das Leben des Thieres zu verlängern im Stande war. Wir wollen hierdurch nicht den Einfluss des Sparteins auf das verlängerte Mark und Rückenmark überhaupt leugnen, welchen wir an Fröschen selbst untersucht haben; bei Hunden haben wir gesteigerte Reflexe in den ersten Stadien, in den späteren bedeutendes Sinken derselben constatirt.

Resumiren wir Alles, so gelangen wir zu folgenden Resultaten

1. Das Spartein übt einen ausgesprochenen Einfluss auf den Kreislauf, deutlicher bei Kaltblütern als bei Säugethieren, bei den ersteren deutlicher nach directer Application auf den Herzmuskel als nach intravenöser oder subcutaner Injection.

2. Das Hauptsymptom der Wirkung bildet die Retardation der Herzthätigkeit, in geringerem Grade auch das Steigen des Blutdruckes.

3. Bei Säugethieren kann man bei successiver Steigerung der Dosen 3 Stadien der Wirkung beobachten.

4. Die Retardation tritt im 1. und 3. Stadium am deutlichsten hervor, im 2. ist sie am schwächsten, ja der Puls ist sogar manchmal beschleunigt.

5. Diese Symptome und Phasen finden ihre Erklärung im Verhalten der Nn. vagi und der Muskeln.

6. Die Nn. vagi werden zuerst auf Reize empfindlicher (1. Stadium), später sinkt deren Erregbarkeit langsam, aber constant.

7. Die Muskeln verlieren unter dem Einflusse des Sparteins an Erregbarkeit, denn der Zeitraum der latenten Reizung wird immer länger, gewinnen jedoch an Energie, da die Contractionswelle länger wird (1. und 2. Stadium), später sinkt die Energie und Erregbarkeit (3. Stadium).

8. Die Hemmungscentren im Herzen werden durch Spartein gelähmt.

9. Auf die motorischen peripheren Nerven scheint Spartein ohne Einfluss zu sein.

10. Der Einfluss auf das Rückenmark giebt sich zuerst durch Steigerung, später durch Sinken der Reflexe kund.

11. Der Tod erfolgt durch Asphyxie, welche das Spartein wahrscheinlich durch Beeinflussung des verlängerten Markes und Lähmung der Athmungsmuskeln verursacht.

Da die praktische Frage, inwiefern das Spartein bei Herzkrankheiten in Anwendung kommen kann, den Ausgangspunkt unserer Arbeit bildet, so wollen wir uns jetzt derselben zuwenden.

Schon zuvor habe ich bewiesen, dass das Spartein den Circulationsapparat beeinflusst, und dass wir bei Säugethieren im Verhältniss zur dargereichten Dose drei Stadien unterscheiden können. Vom theoretischen Standpunkte aus kann nur das 1. Stadium von Nutzen sein und die gestörte Compensation günstig beeinflussen — es ist dies das Stadium, in welchem durch Reizung der peripheren Vagusenden die Herzaction eine langsamere wird und der Blutdruck steigt (wahrscheinlich infolge zunehmender Energie der Herzmuskels). Dagegen kann weder die 2. noch die 3. Phase eine Compensation herbeiführen, da in denselben, namentlich in der 3. die Erregbarkeit der Nn. vagi und der Muskeln, also auch des Herzmuskels allmählich sinkt.

Die erste Wirkungsphase haben wir nach Darreichung von 0,004 Spart. sulf. bei einem 4 Kgrm. schweren Hunde erhalten, was

auf das durchschnittliche Gewicht des Menschen (60 Kgrm.) übertragen eine Dosis von höchstens 0,06 Grm. ergeben würde. Es ist aber leicht begreiflich, dass hier die Individualität, namentlich unter pathologischen Verhältnissen, auch eine gewisse Rolle spielen kann.

Auf Grund der an der Klinik des Herrn Prof. Korczyński angestellten Versuche bin ich zu der Ueberzeugung gelangt, dass wirklich kleine Dosen (0,02—0,05) Spart. sulf. die gestörte Compensation des Herzens leichter wieder herstellen, als grössere, und die erzielten Resultate liessen sich in folgende Sätze fassen:

1. Das schwefelsaure Spartein übt unstreitbar bei nicht compensirten Herzfehlern einen günstigen Einfluss aus.

2. Die Wirkung giebt sich rasch nach Darreichung des Sparteins durch Hebung des Pulses und namentlich Besserung des subjectiven Befundes kund.

3. Die Raschheit der Wirkung ist die wichtigste Eigenthümlichkeit des Sparteins, in Bezug auf die Wirkungskraft ist es viel schwächer, als die Digitalis, und in dieser Hinsicht kann es mit derselben fast gar nicht verglichen werden.

4. Die Arrythmie wurde in den beobachteten Fällen durch das schwefelsaure Spartein nicht behoben.

In Bezug auf die therapeutischen Indicationen würde besonders die rasche Wirkung verdienen benutzt zu werden und ich würde die Anwendung des Sparteins für folgende Fälle empfehlen:

1. wenn gefahrdrohende oder für den Kranken sehr beschwerliche subjective Symptome bei incompensirten Herzfehlern ein Abwarten der Digitaliswirkung nicht gestatten — also als Hülfsmittel für die gleichzeitig verordnete Digitalis;

2. wenn die Digitalis ohne Wirkung bleibt oder deren Verordnung aus irgend einem Grunde contraindicirt ist.

3. Man könnte auch versuchen, ob bei Angina pectoris durch die rasche Wirkung des Sparteins nicht ein günstiger Erfolg erzielt würde.

